

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-231399  
(43)Date of publication of application : 10.09.1996

(51)Int.Cl.

A61K 31/435  
// C07D495/04

(21)Application number : 07-062078  
(22)Date of filing : 23.02.1995

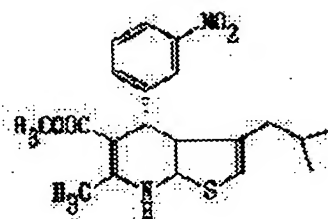
(71)Applicant : SHIONOGI & CO LTD  
(72)Inventor : YAMAMOTO HIROYUKI

(54) MORPHINE ABSTINENCE SYMPTOM-INHIBITING ACTION AGENT

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a medicine having an excellent action for inhibiting the morphine abstinence symptoms (e.g. ague, cutis anserina, tremor, anxiety, agrypnia, respiratory frequency, tachycardia, hypertension, anorexia, emesis, diarrhea, adenalgia, body weight decrease, and collapse) at a small dosage.

CONSTITUTION: This medicine contains (+)-(4S)-4,7-dihydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-3-isobutylthieno [2,3-b]pyridine-5-carboxylic acid methyl ester as an active ingredient. The medicine has the inhibiting action by an oral administration method, etc., at a dose of 23mg/kg. For example, the decrease in the weight of a body is reduced by the oral administration of 3mg/kg four times at an interval of 6hr, and the decreased in the weight of the body is further perfectly inhibited by an oral administration of 30mg/kg twice at an interval, of 12hr and four times at an interval of 6hr.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

## \* NOTICES \*

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.

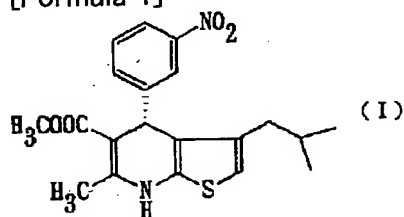
3. In the drawings, any words are not translated.

## CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] a degree — a formula — (— I —) — expressing — having — (— + —) — (4S) — four — seven — dihydro one — six — methyl — four — (3-nitrophenyl) — three — isobutyl — thieno — [— two — three — b —] — a pyridine — five — a carboxylic acid — methyl — an active principle — \*\* — carrying out — things — the description — \*\* — carrying out — morphine — abstinence — depressant action — an agent .

[Formula 1]



[Translation done.]

## \* NOTICES \*

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

## DETAILED DESCRIPTION

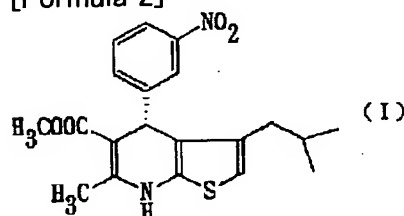
---

### [Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] this invention — a degree — a formula — (— I —) — expressing — having — (— + —) — (4S) — four — seven — dihydro one — six — methyl — four — (3-nitrophenyl) — three — isobutyl — thieno — [— two — three — b —] — a pyridine — five — a carboxylic acid — methyl — an active principle — \*\* — carrying out — morphine — abstinence — depressant action — an agent — being related .

[Formula 2]



[0002]

[Description of the Prior Art] Since morphine controls only nociception specifically, does not control other sensation and has effectiveness also to the pain of an internal-organs field, it is useful as a painkiller with which it is effective to the dull pain of durability besides a rapid pain, and the patient of terminal cancer etc. is medicated. However, morphine has the side effect which natural withdrawal symptoms, such as mental and physical confusion, produce, when it uses continuously, and drug desire becomes strong and the activity is stopped. Furthermore, repeated-dose administration is carried out, and about the count of administration, when it carries out, there are problems, such as an increase and resistance to which drug effect becomes weak.

[0003] Mainly the great portion of morphine abstinence is physical, it appears in 15 – 20 hours after the last administration of morphine, reaches the peak in 48 – 72 hours, and will usually completely disappear in ten – 14 days. As a symptom, there are a chill, horripilation, a tremor, uneasy impatience, insomnia, a respiratory frequency, tachycardia, elevation of blood pressure, anorexia, vomiting, diarrhea, gripes, a loss weight, etc., and collapse of the circulatory system may be started from slight things, such as a yawn, watery eye, a sneeze, rhinorrhea, and sweating.

[0004] Naloxone is a pure morphine antagonist which does not show a morphine Mr. operation, and since an operation of the respiratory repression which originates in morphine by rivaling an operation of morphine competitively in an opiate receptor is improvable, it is used as an antagonist to the acute intoxication of morphine.

[0005] However, shortly after carrying out parenteral administration of the naloxone to the Homo sapiens or the animal which has lapsed into the addiction of morphine, a withdrawal symptom peculiar to morphine appears typically (this is hereafter called "naloxone induction abstinence"). The physical dependence over morphine starts at an early stage considerably, and symptoms, such as buildup of the excitability of the nerve cell currently stopped by the depressant action of

morphine, are considered to have the depressant action, to appear in a front face, and to start a withdrawal symptom by naloxone.

[0006] Acute administration of morphine decreases the calcium<sup>2+</sup> content like each part of the inside of a brain, and controls incorporation of calcium<sup>2+</sup> to synaptosome further, and these operations are considered to contribute to the manifestation of an analgesic effect. On the contrary, the chronic administration of morphine makes the calcium<sup>2+</sup> content of a vesicle increase. From these things, painkilling of a morphine-like substance (opioid), resistance, and possibility that calcium<sup>2+</sup> is bearing the important role to dependence are pointed out (annual review OBU pharmacology - and - toxicology (Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol.), 1992, 32 volumes, 9-23 pages).

[0007] From these viewpoints, the improvement operation over the drug dependence of a calcium antagonist attracts attention recently. For example, verapamil of the nimodipine of dihydropyridines, and isradipine; phenyl alkylamines, flunarizine; many things for which calcium antagonists, such as diltiazem of benzothiazepine, control naloxone induction withdrawal symptoms, such as a loss weight and jumping, on a dosage dependence target are reported.

[0008] However, since the site of action and the mechanism of action of the drug are various in dependence formation of drugs, such as morphine, a complicated dependence device cannot be explained with one and the drug which treats drug dependence thoroughly is not yet discovered.

[0009]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] All the examples of a concrete report about an old well-known calcium antagonist are only the effectiveness over naloxone induction abstinence, and the effective calcium antagonist was not reported to morphine abstinence until now.

[0010] In view of such the actual condition, this invention persons planned the invention of a drug which has the outstanding morphine abstinence depressant action. Here is the object of this invention.

[0011]

[Means for Solving the Problem] this invention — a person — \*\* — a formula — (— I —) — expressing — having — (— + —) — (4S) — four — seven — dihydro one — six — methyl — four — (3-nitrophenyl) — three — isobutyl — thieno — [— two — three — b —] — a pyridine — five — a carboxylic acid — methyl — little — administration — morphine — abstinence — depressant action — being shown — things — finding out — this invention — having completed . this invention — a summary — morphine — abstinence — depressant action — an agent — \*\*\*\*\* — a formula — (— I —) — expressing — having — (— + —) — (4S) — four — seven — dihydro ones — six — methyl — four — (3-nitrophenyl) — three — isobutyl — thieno — [— two — three — b —] — a pyridine — five — a carboxylic acid — methyl (henceforth "S-312-d") — applying — a place — it is .

[0012] S-312-d is known as a calcium antagonist which has a blood vessel smooth muscle relaxant action available as a hypotensive agent, a cerebral circulation improvement medicine, etc., and has a protective action to central-nerves cell injury, and is known as a glutamic-acid isolation inhibitor available as an antiepileptic agent etc. as indicated by JP,62-10087,A and JP,4-346927,A. However, it was not known until now that S-312-d has morphine abstinence depressant action.

[0013] To the loss weight which happens by administration interruption of the morphine of a morphine dependence rat, the morphine abstinence depressant action agent of this invention shows depressant action by internal use of 3 or more mg/kg etc., and acts on a dosage dependence target. The morphine abstinence depressant action agent of this invention mitigates a loss weight by four internal use of 3 mg/kg for example, with six time intervals, and controls a loss weight thoroughly by four 30mg [ /kg ] internal use with 12 time intervals at 2 times and six time intervals.

[0014] The morphine abstinence depressant action agent of this invention has high brain translatability, and since the selective action to a center occurs, there is little effect on a tip and it is not accompanied by a rapid pressure decrease etc. S-312-d concerning this invention has about 10 times as many morphine abstinence depressant action as this compared with nimodipine and diltiazem. Nimodipine is [ as opposed to / by administration of 10 or less mg/kg /

morphine abstinence ] invalid

[0015] When prescribing the morphine abstinence depressant action agent of this invention for the patient as a remedy, an animal including people is preferably medicated as a remedy constituent contained 0.5% to 90% 0.1% to 99.5%, for example into the avirulent and inactive support permitted as it is or in remedy.

[0016] As support, a solid, a half-solid or liquefied diluent, a bulking agent, and more than an assistant kind for other formulas are used. As for a morphine abstinence depressant action agent, it is desirable to prescribe a medicine for the patient by administration unit form voice. Insurance can be medicated with the morphine abstinence depressant action agent of this invention taking-orally-wise or parenterally. as a parenteral administration gestalt — partial administration of in-house administration etc., hypodermic administration, and intramuscular administration — it \*\* and administers intravenously, and it passes and rectum administration etc. is mentioned. Of course, a medicine is prescribed for the patient by the pharmaceutical form suitable for these medication methods. Especially, especially internal use is desirable.

[0017] although it is desirable to set up after taking into consideration the condition of patients, such as age and weight, a route of administration, a property, extent of a disease, etc. as for the dosage as a morphine abstinence depressant action agent — usually — an adult — receiving — as the amount of active principles — the case of per day and internal use — the range of 10–2000mg / Homo sapiens — the range of 50–1000mg / Homo sapiens is preferably common. Depending on the case, less than [ this ] is enough and the dosage beyond this may be needed for reverse. Moreover, it can divide into 2 – 4 times per day, and a medicine can also be prescribed for the patient.

[0018] The pharmaceutical form of a solid or liquefied dosage unit, for example, an end agent, powder, a tablet, a glycoalyx agent, a capsule, a granule, suspension, liquids and solutions, syrups, a drop agent, and a sublingual tablet and others can perform internal use.

[0019] An end agent is manufactured by making an active substance into suitable fineness. Powder is manufactured by mixing with the support for remedies which made the active substance suitable fineness and subsequently made it fine similarly, for example, starch, and the edible carbohydrate and others like a mannitol. The thing of a \*\*\*\* agent, a preservative, a dispersant, a coloring agent, perfume, and others may be blended if needed.

[0020] A capsule is manufactured by being filled up with what granulated an agent, powder, or a tablet after becoming powdered as mentioned above first into a capsule envelope like a gelatine capsule. A thing like lubricant, a plasticizer, for example, the silica of colloid, talc, magnesium stearate, calcium stearate, and a solid polyethylene glycol can be mixed to the thing of a powder condition, and restoration actuation can also be performed after that. If disintegrator, a solubilizing agent, for example, a carboxymethyl cellulose, carboxymethyl-cellulose calcium, hydroxypropylcellulose, cross carmellose sodium, carboxy starch sodium, a calcium carbonate, a sodium carbonate, etc. are added, medicinal effectiveness when a capsule is taken in is improvable.

[0021] Moreover, suspension distribution of the impalpable powder of this article is carried out into vegetable oil, a polyethylene glycol, a glycerol, and a surface active agent, and this can be wrapped in a gelatin sheet and it can consider as an elastic capsule. A tablet makes powder mixture, granulates or slags it, and is manufactured by tableting, after adding disintegrator or lubricant subsequently.

[0022] Powder mixture may mix with an above-mentioned diluent or the base the matter by which disintegration was carried out suitably, and may use together binders (for example, carboxymethylcellulose sodium, hydroxypropylcellulose, methyl cellulose, the hydroxypropyl methylcellulose, gelatin, a polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl alcohol, etc.), dissolution delay-ized agents (for example, paraffin, a wax, hydrogenated castor oil, etc.), recalculation agents (for example, the fourth class salt etc.), and adsorbents (for example, a bentonite, a kaolin, phosphoric-acid JIKARUSHIUMU, etc.) if needed.

[0023] Powder mixture can be made to be able to become wet with a binder, for example, syrup, starch paste, gum arabic, a cellulose solution, or a polymeric-material solution first, subsequently can carry out forcible passage of the screen, and can be used as granulation. Thus, after

applying to a tableting machine instead of granulating powder, the slag of the imperfect gestalt acquired can be crushed and it can also be made granulation.

[0024] Thus, the granulation made can prevent adhering mutually by adding stearin acid, a stearate, talc, and a mineral oil and others as lubricant. Subsequently, the mixture lubricated in this way is tableted. In this way, film coating and glycocalyx can be given to the manufactured uncoated tablet.

[0025] Moreover, without passing through the process of granulation or slagging as mentioned above, after mixing with a fluid inert carrier, you may tablet an active substance directly. The transperance which consists of a sealing coat of a shellac or translucent protective covering, the coat of sugar or polymeric materials, the coat on \*\* that consists of a wax can be used.

[0026] The constant rate can make other internal use pharmaceutical forms, for example, a solution, syrup, an elixir, etc. dosage unit form voice so that the constant rate of an active substance may be contained. Syrup dissolves a compound in a suitable flavor water solution, and is manufactured, and an elixir is manufactured by using nontoxic alcoholic support. Suspension is prescribed by distributing an active substance in nontoxic support. A solubilizing agent, an emulsifier (for example, the isostearyl alcohol and polyoxyethylene sorbitol ester which were ethoxylated), a preservative, and a \*\*\*\* agent (for example, a PEPAMINTO oil, saccharin) and others can also be added if needed.

[0027] You may microencapsulate the dosage unit formula for internal use if needed. This formula can also bring about extension and self-sustaining bleedoff of reaction time by covering again or embedding into a macromolecule, a wax, etc.

[0028] Hypodermically, intramuscular, or \*\* and intravenous administration can be performed by using the injections of liquefied dosage unit form voice, for example, the gestalt of a solution or suspension. The constant rate of an active substance is suspended in the nontoxic liquefied support which suits the object of injection, for example, aquosity and an oily medium, or it dissolves, and these things are manufactured by subsequently sterilizing this suspension or a solution. Or for a vial, after that, a vial and its contents may be sterilized and the constant rate of an active substance may be sealed.

[0029] In order to dissolve or mix just before administration, it may attach to powder or the freeze-dried active principle, and a preliminary vial and support may be prepared. In order to make a parenteral solution into an isotonicity, a nontoxic salt and salting in liquid may be added. A thing still like a stabilizer, a preservative, and an emulsifier can also be used together.

[0030] Rectum administration can be performed by using for water as a basis the suppositories which kneaded with the active substance and were manufactured using the solid-state, for example, the polyethylene glycol, the cacao butter, the high-class ester (for example, palmitic-acid millimeter still ester), or those mixture of the meltable or insoluble low melting point.

[0031]

[Example] Although an example is hung up over below and this invention is explained to it in more detail, this invention is not limited only to these examples.

[0032] By the effect increasing method (it will be the last administration about 40 mg/kg by two days each, 160 mg/kg/day, and quadrisection by morphine 40, 80, 120 mg/kg/day, s.c., and two division in 10:00 a.m. on two days and the 9th) of S-312-d exerted on example of trial 1 morphine abstinence, the morphine dependence rat was created and it considered as natural abstinence by interruption of medication. S-312-d 10 mg/kg was administered orally the morphine last administration 6 and 12 and 18 hours after. Weight was measured every the last administration 6 time amount, and it collected blood in the cardiac puncture under pentobarbital deep anesthetization 24 hours after. The loss weight was prevented by S-312-d, although the morphine last administration urosome pile reduction was caused as shown in drawing 1.

[0033] By the same approach as the example 1 of an effect (dose-dependency) trial of S-312-d exerted on example of trial 2 morphine abstinence, the morphine dependence rat was created and natural abstinence of morphine was induced. S-312-d considered as 1, 3, and 10 mg/kg, and was administered orally the morphine last administration 6 and 12 and 18 hours after. The morphine last administration 6, 12, and 18 and 24 hours after, weight was measured and it collected blood. As shown in drawing 2, S-312-d independent administration (S-312-d operation

in a physiological saline pitch (in-successive-games group) did not have Tsuguaki effect on weight. S-312-d although 1 mg/kg administration did not have Tsuguaki effect on the loss weight by natural abstinence of morphine — 3 and 10 mg/kg — a loss weight — clear — controlling — the loss weight depressant action of S-312-d — a dosage — it was anaclitic. As shown in drawing 3, the plasma morphine concentration after the morphine last administration fell with time. Although the morphine concentration of the morphine last administration 12 and 18 hours after was a lowering inclination in S-312-d administration, it of 24 hours after showed the upward tendency. Although the glucuronide conjugation object (M-3-G) of morphine was also measured, M-3-G / morphine ratio was not influenced [ Tsuguaki ] by S-312-d.

[0034] By the same approach as the example 1 of an effect (administration spacing) trial of S-312-d exerted on example of trial 3 morphine abstinence, the morphine dependence rat was created and natural abstinence of morphine was induced. S-312-d considered as two dosages of 3 and 30 mg/kg, and was taken as administration after the last morphine administration 4 times (the last morphine administration 1 and 6 and 12 or 18 hours after) or twice (1 or 12 hours after after the last morphine administration). Weight was measured the last morphine administration 6, 12, and 18 and 24 hours after, 24 hours after it collected blood and morphine and M-3-G concentration were measured. It is S-312-d to the loss weight according to natural abstinence of morphine as shown in drawing 4. Four 3 mg/kg administration mitigated the loss weight. S-312-d Two 30 mg/kg and 4 times administration rivaled the loss weight.

[0035] As shown in drawing 5, the morphine concentration in plasma 24 hours after [ of morphine ] natural abstinence is S-312-d. The upward tendency was suited by four 3 mg/kg administration, two 30 mg/kg, and 4 times administration. M-3-G is S-312-d. Although it went up by two 30 mg/kg and 4 times, M-3-G / morphine ratio was not influenced [ Tsuguaki ]. The morphine concentration within a brain (Cortex, Thalamus, Hypothalamus) showed the upward tendency similarly by S-312-d treatment whose morphine concentration in plasma suited to the upward tendency.

[0036] It is clear from the result of the examples 1-3 of a trial that S-312-d controls the loss weight by natural abstinence of morphine. Moreover, since the morphine concentration in plasma 24 hours after [ of morphine ] the last administration is rising by the S-312-d treatment group as are shown in drawing 4, and there is weight increase of dose-dependency and it is shown in drawing 3 and drawing 5 by S-312-d administration 1 hour after the morphine last administration, the morphine concentration in blood rises by S-312-d, and possibility that this is participating in control of natural abstinence of morphine is also considered. However, S-312-d did not have the effect of what on the morphine moving state in blood after iv administration, either. On the other hand, diltiazem 40 mg/kg and s.c. administration which control the loss weight by natural abstinence of morphine raise the morphine concentration in plasma after the morphine last administration, and making the plasma morphine area under the curve after iv administration increase is accepted.

[0037] By the same approach as S-312-d exerted on example of trial 4 morphine abstinence, and the example 1 of a comparative study of the effect of nimodipine, the morphine dependence rat was created and natural abstinence of morphine was induced. Nimodipine considered as 10 and 30 mg/kg, and S-312-d considered as 3 and 10 mg/kg, and was administered orally the morphine last administration 6 and 12 and 18 hours after. Weight was measured the morphine last administration 6, 12, and 18 and 24 hours after. It does not have Tsuguaki effect on the loss weight according [ nimodipine 10 mg/kg administration ] to natural abstinence of morphine as shown in drawing 6, but is S-312-d by nimodipine 30 mg/kg administration. Depressant action equivalent to 3 mg/kg administration was shown. In addition, in the above-mentioned example of a trial, both S-312-d and nimodipine were dissolved in the polyethylene glycol 400 so that administration volume might become in kg and 1ml /.

---

[Translation done.]



## \* NOTICES \*

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.

3. In the drawings, any words are not translated.

---

## DESCRIPTION OF DRAWINGS

---

### [Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] Drawing showing the effect of the morphine abstinence depressant action agent of this invention to the loss weight by natural abstinence of morphine. An axis of ordinate expresses weight change (%), and an axis of abscissa expresses the time amount after the morphine last administration (time amount). S-312-d 10 mg/kg was prescribed for the patient the morphine last administration 6 and 12 and 18 hours after. Black-lacquered O expresses among drawing what administered S-312-d orally to the rat of physiological saline chronic administration, black-lacquered \*\* expresses what administered only the medium orally to the morphine dependence rat, and black-lacquered \*\* expresses what administered S-312-d orally to the morphine dependence rat.

[Drawing 2] Drawing showing the effect of the morphine abstinence depressant action agent of this invention to the loss weight by natural abstinence of morphine (dose-dependency). An axis of ordinate expresses weight change (%), and an axis of abscissa expresses the time amount after the morphine last administration (time amount). S-312-d was prescribed for the patient the morphine last administration 6 and 12 and 18 hours after. \*\* expresses among drawing what carried out 3 mg/kg internal use of the S-312-d to the rat of physiological saline chronic administration. \*\* Express what carried out 10 mg/kg internal use of the S-312-d to the rat of physiological saline chronic administration. Black-lacquered O expresses what administered PEG400 orally to the morphine dependence rat. Black-lacquered \* expresses what carried out 1 mg/kg internal use of the S-312-d to a morphine dependence rat. Black-lacquered \*\* expresses what carried out 3 mg/kg internal use of the S-312-d to a morphine dependence rat, and black-lacquered \*\* expresses what carried out 10 mg/kg internal use of the S-312-d to a morphine dependence rat.

[Drawing 3] Drawing showing the effect of the morphine abstinence depressant action agent of this invention to the plasma morphine concentration after natural abstinence of morphine (dose-dependency). An axis of ordinate expresses morphine concentration (ng/ml in plasma), and an axis of abscissa expresses the time amount after the morphine last administration (time amount). That to which the bar graph carried out 3 mg/kg internal use of the S-312-d from the left among drawing at the rat of physiological saline chronic administration, respectively, What carried out 10 mg/kg internal use of the S-312-d at the rat of physiological saline chronic administration, What administered PEG400 orally to the morphine dependence rat, the thing which carried out 1 mg/kg internal use of the S-312-d at the morphine dependence rat, What carried out 10 mg/kg internal use of the S-312-d is expressed with what carried out 3 mg/kg internal use of the S-312-d, and a morphine dependence rat to a morphine dependence rat.

[Drawing 4] Drawing showing the effect of the morphine abstinence depressant action agent of this invention to the loss weight by natural abstinence of morphine (administration spacing). An axis of ordinate expresses weight change (%), and an axis of abscissa expresses the time amount after the morphine last administration (time amount). Administration of S-312-d was made into 4 times of 1, 6, 12, and 18 hours [ 2 times or ] after [ the morphine last administration 1 and 12 hours after ]. O of black painting with a dotted line expresses among drawing what administered PEG400 orally to the rat of physiological saline chronic administration. \*\* with a dotted line

expresses what medicated the rat of physiological saline chronic administration with S-312-d twice by 30 mg/kg taking orally. \*\* of black painting with a dotted line expresses what medicated the rat of physiological saline chronic administration with S-312-d 4 times by 30 mg/kg taking orally. O of black painting with a line expresses what administered PEG400 orally to the morphine dependence rat. \*\* with a line expresses what medicated the morphine dependence rat with S-312-d twice by 3 mg/kg taking orally. \*\* of black painting with a line expresses what medicated the morphine dependence rat with S-312-d 4 times by 3 mg/kg taking orally. \*\* with a line expresses what medicated the morphine dependence rat with S-312-d twice by 30 mg/kg taking orally, and \*\* of black painting with a line expresses what medicated the morphine dependence rat with S-312-d 4 times by 30 mg/kg taking orally.

[Drawing 5] Drawing showing the effect of the morphine abstinence depressant action agent of this invention to the plasma 24 hours after [ of morphine ] natural abstinence, and the morphine concentration in a cerebrum. An axis of ordinate expresses morphine concentration (g under ng/ml in plasma, or organization). An axis of abscissa expresses plasma, a cortex, a thalamus, and hypothalamus from the left. A bar graph expresses from the left what medicated the morphine dependence rat with PEG400 taking orally, the thing which carried out 3 mg/kg internal use of the S-312-d at the morphine dependence rat, and the thing which carried out 30 mg/kg internal use of the S-312-d at the morphine dependence rat among drawing, respectively.

[Drawing 6] Drawing showing the effect of the morphine abstinence depressant action agent of this invention and nimodipine to the loss weight by natural abstinence of morphine. An axis of ordinate expresses weight change (%), and an axis of abscissa expresses the time amount after the morphine last administration (time amount). S-312-d and nimodipine were prescribed for the patient the morphine last administration and 18 hours after [ 6 and 12 ]. O with a dotted line expresses among drawing what administered 30mg /of nimodipine orally to the rat of physiological saline chronic administration kg (n= 6). Black-lacquered O expresses what medicated the morphine dependence rat with PEG400 taking orally (n= 6). \*\* expresses what carried out 10 mg/kg internal use of the nimodipine (n= 5) to a morphine dependence rat. Black-lacquered \*\* expresses what carried out 30 mg/kg internal use of the nimodipine (n= 6) to a morphine dependence rat. \*\* Expressing what carried out 3 mg/kg internal use of the S-312-d (n= 6) to a morphine dependence rat, black-lacquered \*\* expresses what administered 10mg [ / ] S-312-d orally to the morphine dependence rat kg (n= 6).

---

[Translation done.]

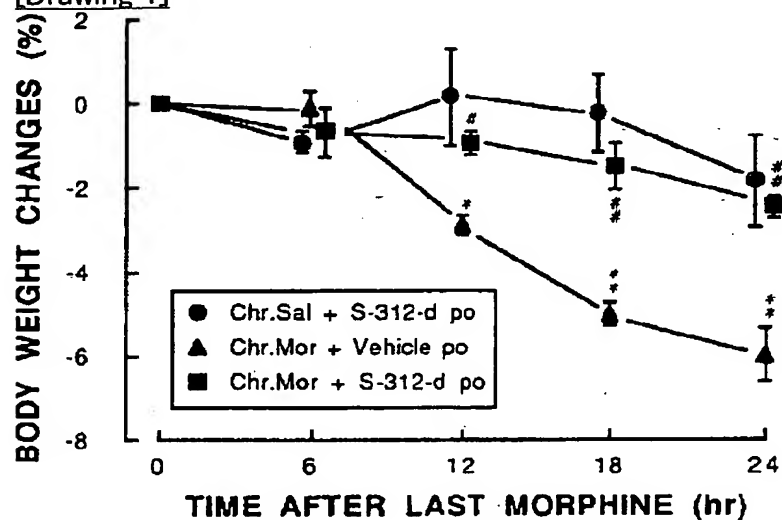
## \* NOTICES \*

JPO and NCIPJ are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

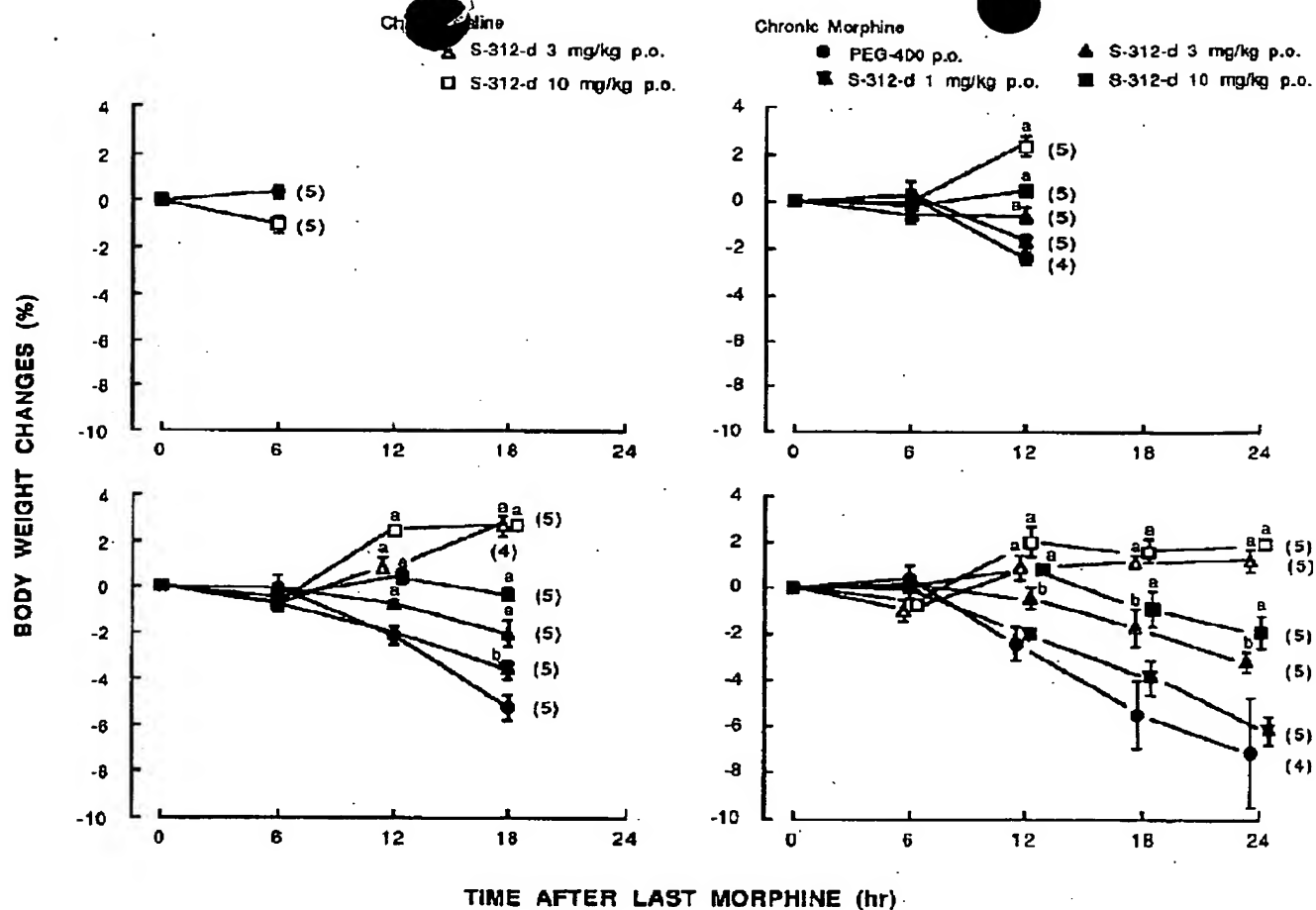
## DRAWINGS

[Drawing 1]

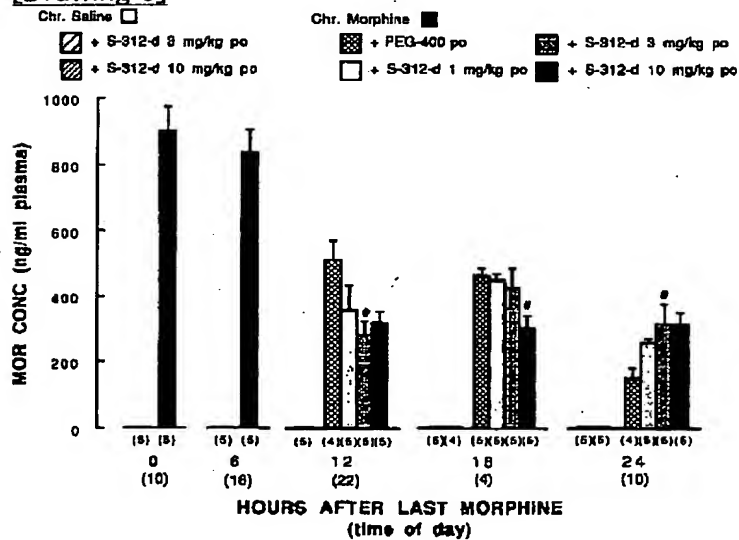


Differs from Chr.Sal + S-312-d po, \* P<0.01, \* P<0.05 .  
 Differs from Chr.Mor + Vehicle po, # P<0.01, # P<0.05 .

[Drawing 2]

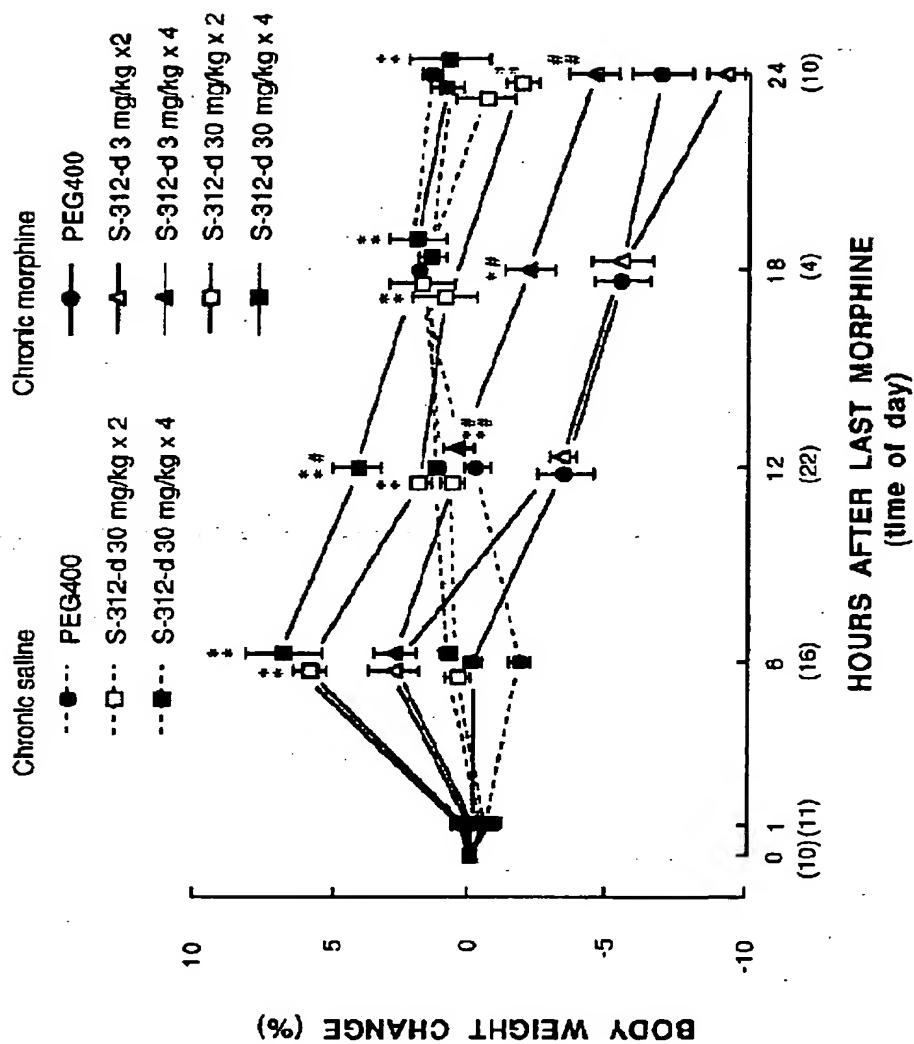


[Drawing 3]



Differs from Chr.Mor +PEG400, # P&lt;0.05

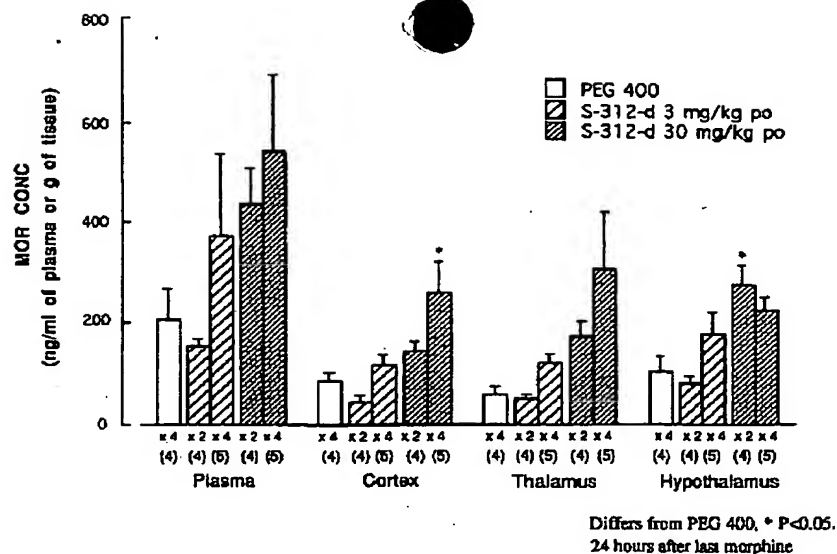
[Drawing 4]



Differs from PEG-400 in Chr. MOR treated group. \*\*  $P < 0.01$ , \*  $P < 0.05$ .

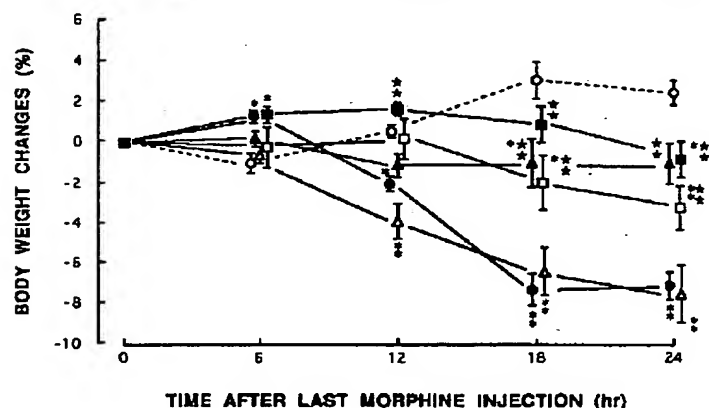
Differs from 2 times treatment with each S-312-d 3 or 30 mg/kg in Chr. MOR treated group. ##  $P < 0.01$ , #  $P < 0.05$ .

[Drawing 5]



## [Drawing 6]

○ Chr SAL+nimodipine 30 mg/kg (n=6)    △ Chr MOR+nimodipine 10 mg/kg (n=5)    □ Chr MOR+S-312-d 3 mg/kg (n=6)  
 ● Chr MOR+PEG400 (n=6)    ▲ Chr MOR+nimodipine 30 mg/kg (n=6)    ■ Chr MOR+S-312-d 10 mg/kg (n=6)



Differs from Chr SAL+nimodipine 30 mg/kg, \*\* P<0.01, \* P<0.05.  
 Differs from Chr MOR+PEG-400, \*\* P<0.01, \* P<0.05.

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-231399

(43) 公開日 平成8年(1996)9月10日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/435	ADR		A 6 1 K 31/435	ADR
// C 0 7 D 495/04	1 0 5		C 0 7 D 495/04	1 0 5 A

審査請求 未請求 請求項の数 1 F D (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願平7-62078

(22) 出願日 平成7年(1995)2月23日

(71) 出願人 000001926

塩野義製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号

(72) 発明者 山本 博之

和歌山県和歌山市西高松2丁目11-43

(74) 代理人 弁理士 安富 康男 (外1名)

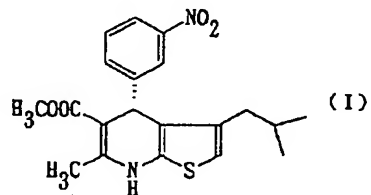
(54) 【発明の名称】 モルヒネ禁断抑制作用剤

(57) 【要約】

【目的】 優れたモルヒネ禁断抑制作用を有する薬物を提供する。

【構成】 次の式 (I) で表される (+) - (4 S) - 4, 7-ジヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-3-イソブチルチエノ [2, 3-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルを有効成分とするモルヒネ禁断抑制作用剤。

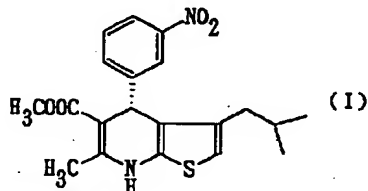
【化1】



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の式 (I) で表される (+) - (4S) - 4, 7-ジヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-3-イソブチルチエノ [2, 3-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルを有効成分とすることを特徴とするモルヒネ禁断抑制作用剤。

## 【化1】

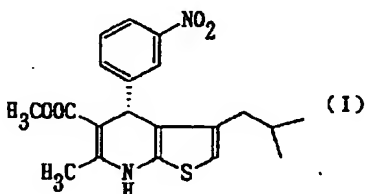


## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、次の式 (I) で表される (+) - (4S) - 4, 7-ジヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-3-イソブチルチエノ [2, 3-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルを有効成分とするモルヒネ禁断抑制作用剤に関する。

## 【化2】



## 【0002】

【従来の技術】 モルヒネは、特異的に痛覚のみを抑制し、他の感覚を抑制することがなく、内臓領域の疼痛に対しても効果を有するので、急激な疼痛のほか持続性の鈍痛に対して効果があり、末期ガンの患者等に投与される鎮痛剤として有用である。しかし、モルヒネは、連用した場合には薬物欲求が強くなり、また、その使用を中止すると精神的、身体的な混乱等の自然禁断症状が生じる副作用がある。更に、反復投与して投与回数を増やしてゆくと薬効が弱くなる耐性等の問題がある。

【0003】 モルヒネ禁断の大部分は主として身体的なものであり、モルヒネの最終投与後15~20時間で現れ、48~72時間で頂点に達し、通常10~14日で全く消失する。症状としては、あくび、流涙、くしゃみ、鼻漏、発汗等の軽度のものから、悪寒、鳥肌、振顫、不安焦燥、不眠、呼吸頻数、頻脈、血圧上昇、食欲不振、嘔吐、下痢、疝痛、体重減少等があり、循環系の虚脱を起こすこともある。

【0004】 ナロキソンは、モルヒネ様作用を示さない純粋なモルヒネ拮抗剤であり、オピエートレセプターにおいてモルヒネの作用を競合的に拮抗することにより、モルヒネに起因する呼吸抑制等の作用を改善することができるので、モルヒネの急性中毒に対する拮抗剤として

用いられている。

【0005】 しかし、ナロキソンをモルヒネの嗜癖に陥っているヒト又は動物に非経口投与すると、モルヒネ特有の禁断症状が直ちに典型的に現れる（以下、これを「ナロキソン誘発禁断」という）。モルヒネに対する身体的依存はかなり早期に始まり、モルヒネの抑制作用によって抑えられていた神経細胞の興奮性の増大等の症状が、ナロキソンによってその抑制作用を除去され、表面に現れて禁断症状を起こすと考えられている。

【0006】 モルヒネの急性投与は、脳内各部位の  $Ca^{2+}$  含量を減少させ、更にシナプトソームへの  $Ca^{2+}$  の取り込みを抑制し、これらの作用が鎮痛効果の発現に寄与すると考えられている。逆に、モルヒネの慢性投与は、小胞の  $Ca^{2+}$  含量を増加させる。これらのことから、モルヒネ様物質（オピオイド）の鎮痛、耐性、依存に  $Ca^{2+}$  が重要な役割を担っている可能性が指摘されている（アニュアル・レビュー・オブ・ファーマコロジー・アンド・トキシコロジー（Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.）、1992年、32巻、9~23頁）。

【0007】 これらの観点から、最近、カルシウム拮抗剤の薬物依存性に対する改善作用が注目されている。例えば、ジヒドロピリジン類のニモジピン、イスラジピン；フェニルアルキルアミン類のベラパミル、フルナリジン；ベンゾチアゼピン類のジルチアゼム等のカルシウム拮抗剤が、体重減少、ジャンピング等のナロキソン誘発禁断症状を用量依存的に抑制することが多数報告されている。

【0008】 しかし、モルヒネ等の薬物の依存形成にはその薬物の作用部位と作用機構が多岐にわたるので、一つをもって複雑な依存機構を説明できず、薬物依存症を完全に治療する薬物は未だ発見されていない。

## 【0009】

【発明が解決しようとする課題】 これまでの公知のカルシウム拮抗剤に関する具体的な報告例はすべてナロキソン誘発禁断に対する効果だけであり、モルヒネ禁断に対して有効なカルシウム拮抗剤はこれまで報告されていなかった。

【0010】 このような現状に鑑み、本発明者らは、優れたモルヒネ禁断抑制作用を有する薬物の創製を企図した。本発明の目的はここにある。

## 【0011】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、式 (I) で表される (+) - (4S) - 4, 7-ジヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-3-イソブチルチエノ [2, 3-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルが、少量投与によりモルヒネ禁断抑制作用を示すことを見だし、本発明を完成した。本発明の要旨は、モルヒネ禁断抑制作用剤として式 (I) で表される (+) - (4S) - 4, 7-ジヒドロ-6-メチル-4-(3-



ニトロフェニル) - 3-イソブチルチエノ [2, 3-b] ピリジン-5-カルボン酸メチル (以下「S-312-d」という) を適用するところにある。

【0012】 S-312-dは、特開昭62-10087号公報及び特開平4-346927号公報に開示されているように、降圧薬、脳循環改善薬等として利用可能な血管平滑筋弛緩作用を有するカルシウム拮抗剤として知られており、また、中枢神経細胞傷害に対する保護作用を有し、抗てんかん剤等として利用可能なグルタミン酸遊離抑制剤として知られている。しかし、S-312-dがモルヒネ禁断抑制作用を有することはこれまで知られていなかった。

【0013】 本発明のモルヒネ禁断抑制作用剤は、モルヒネ依存ラットのモルヒネの投与中断によって起こる体重減少に対し、3mg/kg以上の経口投与等により抑制作用を示し、用量依存的に作用する。本発明のモルヒネ禁断抑制作用剤は、例えば、6時間間隔で4回の3mg/kgの経口投与により体重減少を軽減し、12時間間隔で2回及び6時間間隔で4回の30mg/kgの経口投与により体重減少を完全に抑制する。

【0014】 本発明のモルヒネ禁断抑制作用剤は、脳移行性が高く、中枢への選択的作用があるので、末梢への影響が少なく、急激な血圧低下等も伴わない。本発明に係るS-312-dは、ニモジピン、ジルチアゼムに比べて約10倍のモルヒネ禁断抑制作用がある。ニモジピンは、10mg/kg以下の投与ではモルヒネ禁断に対して無効である。

【0015】 本発明のモルヒネ禁断抑制作用剤を医薬として投与する場合、そのまま又は医薬的に許容される無毒性かつ不活性の担体中に、例えば0.1%~99.5%、好ましくは、0.5%~90%含有する医薬組成物として、人を含む動物に投与される。

【0016】 担体としては、固形、半固形、又は液状の希釈剤、充填剤、及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。モルヒネ禁断抑制作用剤は、投与単位形態で投与することが望ましい。本発明のモルヒネ禁断抑制作用剤は、経口的又は非経口的に安全に投与することができる。非経口の投与形態として、組織内投与等の局所投与、皮下投与、筋肉内投与、動・静脈内投与、経直腸投与等が挙げられる。これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。なかでも、経口投与が特に好ましい。

【0017】 モルヒネ禁断抑制作用剤としての用量は、年齢、体重等の患者の状態、投与経路、病気の性質と程度等を考慮した上で設定することが望ましいが、通常は、成人に対して有効成分量として、1日あたり、経口投与の場合、10~2000mg/ヒトの範囲、好ましくは50~1000mg/ヒトの範囲が一般的である。場合によっては、これ以下で充分であるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。また1日2~4

回に分割して投与することもできる。

【0018】 経口投与は固形又は液状の用量単位、例えば、末剤、散剤、錠剤、糖衣剤、カプセル剤、顆粒剤、懸濁剤、液剤、シロップ剤、ドロップ剤、舌下錠その他の剤型によって行うことができる。

【0019】 末剤は活性物質を適当な細かさにより製造される。散剤は活性物質を適当な細かさとし、ついで同様に細かくした医薬用担体、例えば澱粉、マンニトールのような可食性炭水化物その他と混合することにより製造される。必要に応じ矯味剤、保存剤、分散剤、着色剤、香料その他のものを混じてもよい。

【0020】 カプセル剤は、まず上述のようにして粉末状となった末剤や散剤又は錠剤を顆粒化したものを、例えばゼラチンカプセルのようなカプセル外皮の中へ充填することにより製造される。滑沢剤や流動化剤、例えばコロイド状のシリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、固形のポリエチレングリコールのようなものを粉末状態のものに混合し、その後充填操作を行うこともできる。崩壊剤や可溶化剤、例えばカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシステアチンナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム等を添加すれば、カプセル剤が摂取されたときの医薬の有効性を改善することができる。

【0021】 また、本品の微粉末を植物油、ポリエチレングリコール、グリセリン、界面活性剤中に懸濁分散し、これをゼラチンシートで包んで軟カプセル剤とすることができる。錠剤は粉末混合物を作り、顆粒化又はスラグ化し、ついで崩壊剤又は滑沢剤を加えたのち打錠することにより製造される。

【0022】 粉末混合物は、適当に粉末化された物質を上記の希釈剤やベースと混合し、必要に応じ結合剤 (例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等)、溶解遅延化剤 (例えば、パラフィン、ワックス、硬化ヒマシ油等)、再吸収剤 (例えば、四級塩等) や吸着剤 (例えばベントナイト、カオリン、リン酸ジカルシウム等) を併用してもよい。

【0023】 粉末混合物は、まず結合剤、例えばシロップ、澱粉糊、アラビアゴム、セルロース溶液又は高分子物質溶液で湿らせ、ついで篩を強制通過させて顆粒とすることができる。このように粉末を顆粒化するかわりに、まず打錠機にかけたのち、得られる不完全な形態のスラグを破碎して顆粒にすることもできる。

【0024】 このようにして作られる顆粒は、滑沢剤としてステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク、ミネラルオイルその他を添加することにより、互いに付着するこ

とを防ぐことができる。ついで、このように滑沢化された混合物を打錠する。こうして製造した錠剤にフィルムコーティングや糖衣を施すことができる。

【0025】また活性物質は、上述のように顆粒化やスラグ化の工程を経ることなく、流動性の不活性担体と混合した後直接打錠してもよい。シェラックの密閉被膜からなる透明又は半透明の保護被覆、糖や高分子材料の被覆、及び、ワックスよりなる磨上被覆等も用いることができる。

【0026】他の経口投与剤型、例えば溶液、シロップ、エリキシル等もまたその一定量が活性物質の一定量を含有するように用量単位形態にすることができる。シロップは、化合物を適当な香水水溶液に溶解して製造され、またエリキシルは非毒性のアルコール性担体を用いることにより製造される。懸濁剤は、活性物質を非毒性担体中に分散させることにより処方される。可溶化剤や乳化剤（例えば、エトキシ化されたイソステアリルアルコール類、ポリオキシエチレンソルビトールエステル類）、保存剤、矯味剤（例えば、ペパミント油、サッカリン）その他もまた必要に応じ添加することができる。

【0027】必要に応じて、経口投与のための用量単位処方ではマイクロカプセル化してもよい。この処方ではまた被覆をしたり、高分子・ワックス等中に埋めこんだりすることにより作用時間の延長や持続放出をもたらすこともできる。

【0028】皮下、筋肉内又は動・静脈内投与は、液状用量単位形態、例えば溶液や懸濁液の形態の注射剤を用いることによって行うことができる。これらのものは、活性物質の一定量を、注射の目的に適合する非毒性の液状担体、例えば水性や油性の媒体に懸濁し又は溶解し、ついで該懸濁液又は溶液を滅菌することにより製造される。又は、活性物質の一定量をバイアルにとり、その後バイアルとその内容物を滅菌し密閉してもよい。

【0029】投与直前に溶解又は混合するために、粉末又は凍結乾燥した有効成分に添えて、予備的なバイアルや担体を準備してもよい。注射液を等張にするために非毒性の塩や塩溶液を添加してもよい。さらに安定剤、保存剤、乳化剤のようなものを併用することもできる。

【0030】直腸投与は、基剤として水に可溶又は不溶の低融点の固体、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級エステル類（例えばパルミチン酸ミリスチルエステル）又はそれらの混合物を用い、活性物質と練合して製造した坐剤を用いることによって行うことができる。

【0031】

【実施例】以下に実施例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

【0032】試験例1

モルヒネ禁断に及ぼすS-312-dの影響

漸増法（モルヒネ40、80、120mg/kg/day, s. c.、2分割にて各2日間、160mg/kg/day、4分割にて2日間、9日目午前10時に40mg/kgを最終投与）にて、モルヒネ依存ラットを作成し、投薬の中断によって自然禁断とした。S-312-d 10mg/kgをモルヒネ最終投与6、12及び18時間後に経口投与した。最終投与6時間毎に体重を測定し、24時間後にpentobarbital深麻酔下に心穿刺にて採血した。図1に示すように、モルヒネ最終投与後体重減少が引き起こされたが、S-312-dによって体重減少は阻止された。

【0033】試験例2

モルヒネ禁断に及ぼすS-312-dの影響（用量依存性）

試験例1と同様の方法で、モルヒネ依存ラットを作成し、モルヒネの自然禁断を誘発した。S-312-dは、1、3及び10mg/kgとし、モルヒネ最終投与6、12及び18時間後に経口投与した。モルヒネ最終投与6、12、18及び24時間後に体重を測定し、採血した。図2に示すように、S-312-d単独投与（生理食塩水連投群におけるS-312-d作用）は、体重に著明な影響を及ぼさなかった。S-312-d 1mg/kg投与はモルヒネの自然禁断による体重減少に著明な影響を及ぼさなかったが、3及び10mg/kgは体重減少を明らかに抑制し、S-312-dの体重減少抑制作用は用量依存的であった。図3に示すように、モルヒネ最終投与後血漿モルヒネ濃度は経時的に低下した。モルヒネ最終投与12及び18時間後のモルヒネ濃度は、S-312-d投与で低下傾向であったが、24時間後のそれは上昇傾向を示した。モルヒネのグルクロン酸抱合体（M-3-G）も測定したが、M-3-G/モルヒネ比はS-312-dによって著明な影響を受けなかった。

【0034】試験例3

モルヒネ禁断に及ぼすS-312-dの影響（投与間隔）

試験例1と同様の方法で、モルヒネ依存ラットを作成し、モルヒネの自然禁断を誘発した。S-312-dは3及び30mg/kgの2用量とし、最終モルヒネ投与後4回（最終モルヒネ投与1、6、12、18時間後）又は2回（最終モルヒネ投与後1、12時間後）投与とした。最終モルヒネ投与6、12、18及び24時間後に体重を測定し、24時間後には採血してモルヒネ及びM-3-G濃度を測定した。図4に示すように、モルヒネの自然禁断による体重減少に対して、S-312-d 3mg/kg 4回投与は体重減少を軽減した。S-312-d 30mg/kg 2回及び4回投与は体重減少に拮抗した。

【0035】図5に示すように、モルヒネの自然禁断24時間後の血漿中モルヒネ濃度は、S-312-d 3

mg/kg 4回投与、30mg/kg 2回及び4回投与で上昇傾向にあった。M-3-GはS-312-d 30mg/kg 2回及び4回によって上昇したが、M-3-G/モルヒネ比は著明な影響を受けなかった。脳内(Cortex, Thalamus, Hypothalamus)モルヒネ濃度は、血漿中モルヒネ濃度が上昇傾向にあったS-312-d処置によって同様に上昇傾向を示した。

【0036】試験例1~3の結果から、S-312-dがモルヒネの自然禁断による体重減少を抑制することは明らかである。また、図4に示すように、モルヒネ最終投与1時間後のS-312-d投与によって、用量依存性の体重増加があり、図3及び図5に示すように、モルヒネの最終投与24時間後の血漿中モルヒネ濃度がS-312-d処置群で上昇傾向にあることから、S-312-dによって血中モルヒネ濃度が上昇し、このことがモルヒネの自然禁断の抑制に関与している可能性も考えられる。しかし、S-312-dは、iv投与後の血中モルヒネ動態に何の影響も及ぼさなかった。これに対して、モルヒネの自然禁断による体重減少を抑制するジルチアゼム40mg/kg, s. c. 投与は、モルヒネ最終投与後の血漿中モルヒネ濃度を上昇させ、iv投与後の血漿モルヒネ濃度曲線下面積を増加させることが認められている。

#### 【0037】試験例4

#### モルヒネ禁断に及ぼすS-312-d及びニモジピンの影響の比較

試験例1と同様の方法で、モルヒネ依存ラットを作成し、モルヒネの自然禁断を誘発した。ニモジピンは、10及び30mg/kgとし、S-312-dは、3及び10mg/kgとし、モルヒネ最終投与6、12及び18時間後に経口投与した。モルヒネ最終投与6、12、18及び24時間後に体重を測定した。図6に示すように、ニモジピン10mg/kg投与はモルヒネの自然禁断による体重減少に著明な影響を及ぼさず、ニモジピン30mg/kg投与でS-312-d 3mg/kg投与と同等の抑制作用を示した。なお、上記試験例において、S-312-d、ニモジピンは、ともに投与液量が1ml/kgとなるようにポリエチレングリコール400に溶解した。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】モルヒネの自然禁断による体重減少に対する本発明のモルヒネ禁断抑制作用剤の影響を示す図。縦軸は体重変化(%)を表し、横軸はモルヒネ最終投与後の時間(時間)を表す。S-312-d 10mg/kgをモルヒネ最終投与6、12及び18時間後に投与した。図中、黒ぬりの○は生理食塩水長期投与のラットにS-312-dを経口投与したものを表し、黒ぬりの△はモルヒネ依存ラットに媒体のみを経口投与したものを表し、黒ぬりの□はモルヒネ依存ラットにS-312-d

を経口投与したものを表す。

【図2】モルヒネの自然禁断による体重減少に対する本発明のモルヒネ禁断抑制作用剤の影響(用量依存性)を示す図。縦軸は体重変化(%)を表し、横軸はモルヒネ最終投与後の時間(時間)を表す。S-312-dはモルヒネ最終投与6、12及び18時間後に投与した。図中、△は生理食塩水長期投与のラットにS-312-dを3mg/kg経口投与したものを表し、□は生理食塩水長期投与のラットにS-312-dを10mg/kg経口投与したものを表し、黒ぬりの○はモルヒネ依存ラットにPEG400を経口投与したものを表し、黒ぬりの☆はモルヒネ依存ラットにS-312-dを1mg/kg経口投与したものを表し、黒ぬりの△はモルヒネ依存ラットにS-312-dを3mg/kg経口投与したものを表し、黒ぬりの□はモルヒネ依存ラットにS-312-dを10mg/kg経口投与したものを表す。

【図3】モルヒネの自然禁断後の血漿モルヒネ濃度に対する本発明のモルヒネ禁断抑制作用剤の影響(用量依存性)を示す図。縦軸はモルヒネ濃度(血漿中におけるng/ml)を表し、横軸はモルヒネ最終投与後の時間(時間)を表す。図中、棒グラフはそれぞれ左から、生理食塩水長期投与のラットにS-312-dを3mg/kg経口投与したもの、生理食塩水長期投与のラットにS-312-dを10mg/kg経口投与したもの、モルヒネ依存ラットにPEG400を経口投与したもの、モルヒネ依存ラットにS-312-dを1mg/kg経口投与したもの、モルヒネ依存ラットにS-312-dを3mg/kg経口投与したもの、モルヒネ依存ラットにS-312-dを10mg/kg経口投与したものを表す。

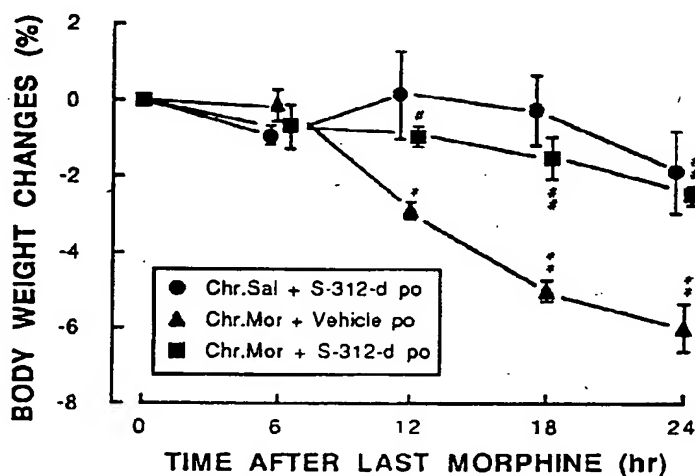
【図4】モルヒネの自然禁断による体重減少に対する本発明のモルヒネ禁断抑制作用剤の影響(投与間隔)を示す図。縦軸は体重変化(%)を表し、横軸はモルヒネ最終投与後の時間(時間)を表す。S-312-dの投与は、モルヒネ最終投与1及び12時間後の2回又は1、6、12及び18時間後の4回とした。図中、点線付き黒ぬりの○は生理食塩水長期投与のラットにPEG400を経口投与したものを表し、点線付き□は生理食塩水長期投与のラットにS-312-dを30mg/kg経口で2回投与したものを表し、点線付き黒ぬりの□は生理食塩水長期投与のラットにS-312-dを30mg/kg経口で4回投与したものを表し、線付き黒ぬりの○はモルヒネ依存ラットにPEG400を経口投与したものを表し、線付き△はモルヒネ依存ラットにS-312-dを3mg/kg経口で2回投与したものを表し、線付き黒ぬりの△はモルヒネ依存ラットにS-312-dを3mg/kg経口で4回投与したものを表し、線付き□はモルヒネ依存ラットにS-312-dを30mg/kg経口で2回投与したものを表し、線付き黒ぬりの□はモルヒネ依存ラットにS-312-dを30mg/kg

10

最終投与後の時間（時間）を表す。S-312-dとニモジピンは、モルヒネ最終投与後6、12及び18時間後に投与した。図中、点線付き○は生理食塩水長期投与のラットにニモジピンを30mg/kg経口投与したもの（n=6）を表し、黒ぬりの○はモルヒネ依存ラットにPEG400経口を投与したもの（n=6）を表し、△はモルヒネ依存ラットにニモジピンを10mg/kg経口投与したもの（n=5）を表し、黒ぬりの△はモルヒネ依存ラットにニモジピンを30mg/kg経口投与したもの（n=6）を表し、□はモルヒネ依存ラットにS-312-dを3mg/kg経口投与したもの（n=6）を表し、黒ぬりの□はモルヒネ依存ラットにS-312-dを10mg/kg経口投与したもの（n=6）を表す。

【図6】モルヒネの自然禁断による体重減少に対する本発明のモルヒネ禁断抑制作用剤及びニモジピンの影響を示す図。縦軸は体重変化(%)を表し、横軸はモルヒネ

【图 1】

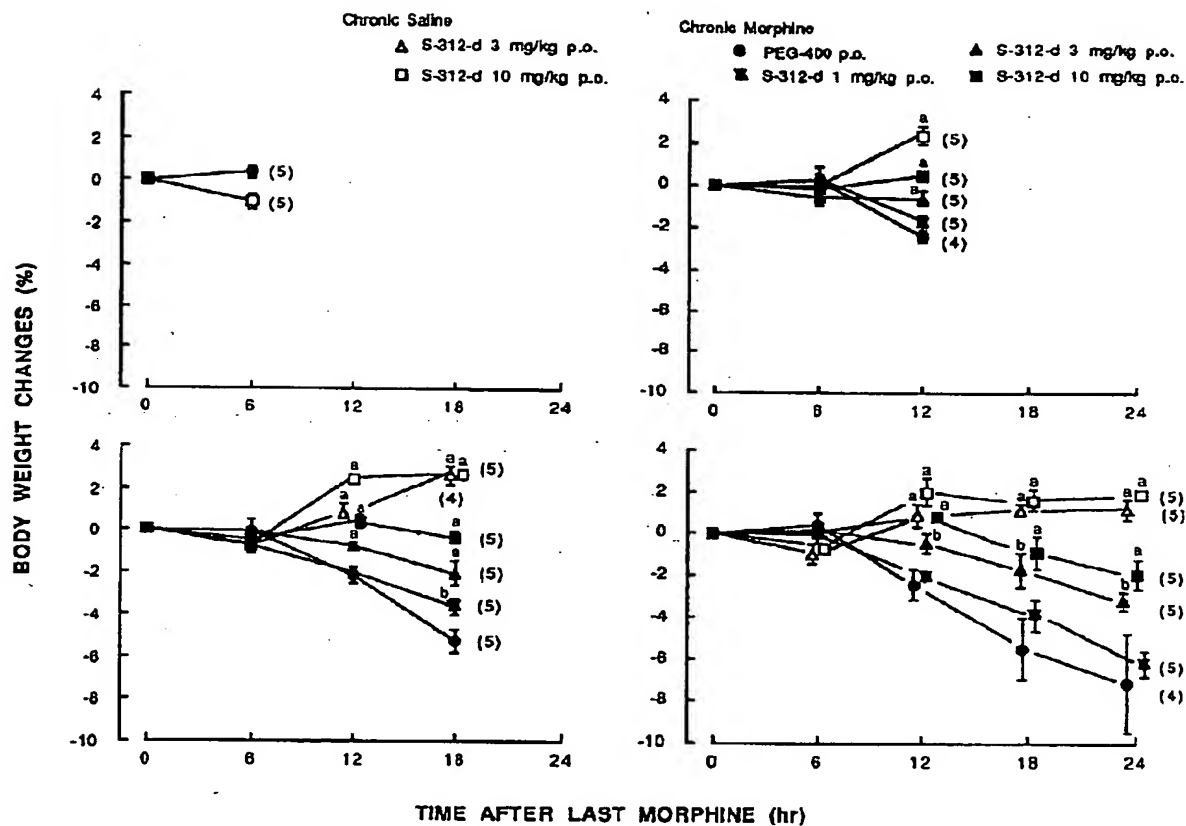


Differs from Chr.Sal + S-312-d po,  $^{\#} P < 0.01$ ,  $^{*} P < 0.05$ .  
Differs from Chr.Mor + Vehicle po,  $^{\#} P < 0.01$ ,  $^{*} P < 0.05$ .

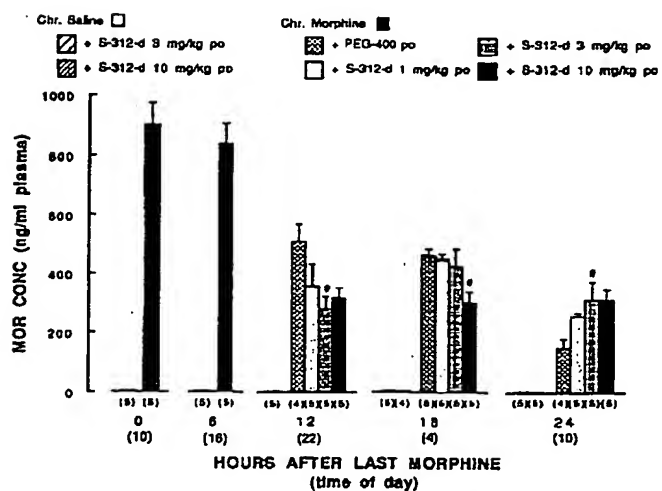
(7)

特開平8-231399

【図2】

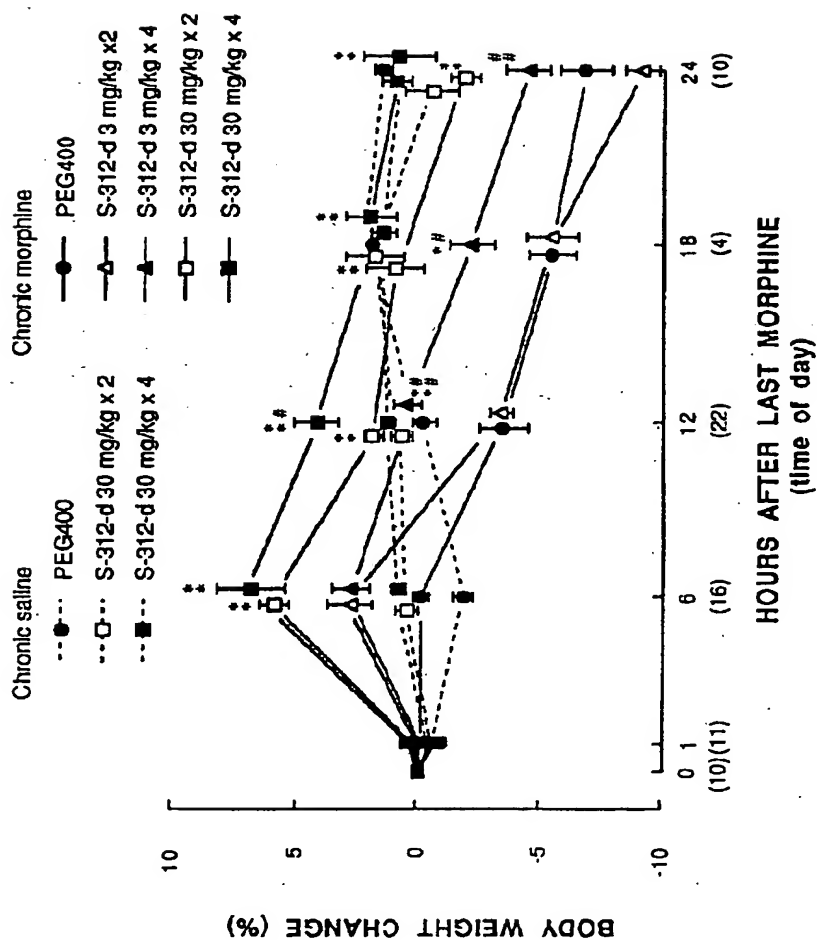


【図3】



Differs from Chr.Mor +PEG400, # P&lt;0.05

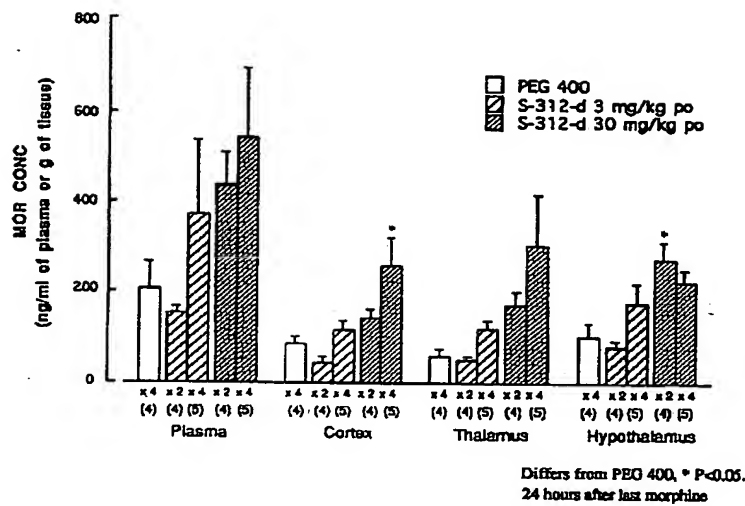
【図4】



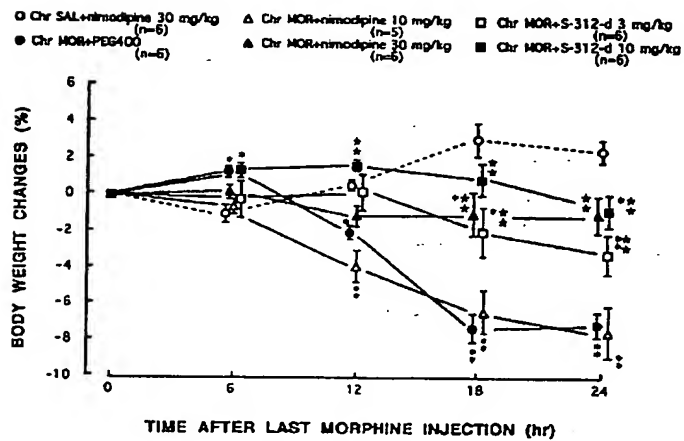
Differs from PEG-400 in Chr. MOR treated group. \*\*  $P < 0.01$ . \*  $P < 0.05$ .

Differs from 2 times treatment with each S-312-d 3 or 30 mg/kg in Chr. MOR treated group. ##  $P < 0.01$ . #  $P < 0.05$ .

【図5】



【図6】



Differs from Chr SAL+nimodipine 30 mg/kg, \*\* P<0.01, \* P<0.05.  
 Differs from Chr MOR+PEG-400, \*\* P<0.01, \* P<0.05.